

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen—Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Ludwig Demling

Die hormonelle und pharmakologische Beeinflußbarkeit des Pylorussphincters

Eine manometrische Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Uwe Kummert
aus Nürnberg

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen—Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Ludwig Demling

Die hormonelle und pharmakologische Beeinflußbarkeit des Pylorussphincters

Eine manometrische Studie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Uwe Kummert
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des
Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



~~komm.~~ Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Rösch
Koreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 04. August 1975

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Hauptteil	2
1. <u>Problemstellung</u>	2
2. <u>Eigene Untersuchungen</u>	2
a) Beschreibung des Untersuchungsgegenstandes	2
α) Tonus der Pylorusmuskulatur unter basalen Bedingungen	3
β) Reaktion der Pylorusmuskulatur auf	
-Sekretin i.v.	3
-Instillation von 0,1 n HCl in das Duodenum	3
-Glukagon i.v.	3
-Busopan i.v.	3
-Nikotin	3
b) Untersuchungs- und Meßmethoden	4
α) Beschreibung der Versuchsanordnung	4
β) Zusätzliche Kontrolle der Lage der Meßöffnungen mit Hilfe der Potentialdifferenzmessung	5
γ) Instillation von HCl in das Duodenum	8
δ) Auswertmethode	8
ε) Statistische Auswertung der Ergebnisse	8
c) Meßergebnisse	9
Pylorusdruck:	9
α) Unter basalen Bedingungen	9
β) Vor und nach Glukagoninjektion	10
γ) Druckvergleich: Basale Bedingungen-Instillation von HCl - Glukagon i.v.	13
δ) Druckvergleich: Basale Bedingungen-Sekretin i.v. - Glukagon i.v.	16
ε) Druckvergleich: stimulierter Pylorus-Buscopan i.v. ..	19
γ) Vor und nach Nikotinaufnahme	20
δ) Länge des Pylorussphincters	20
C. Diskussion	22
D. Zusammenfassung	31

A. Einleitung

Die anatomische Grundlage des Pylorus ist der m. sphincter pylori, der aus einer kräftigen Verdickung der Ringmuskelschicht des Magens besteht. Außen ist er durch eine Ringfurche, den sulcus pylori externus markiert, dem innen eine durch die Verstärkung der Ringmuskulatur erzeugte, gegen das Darmlumen vorspringende Schleimhauterhebung, die valvula pylori, entspricht. Ihre dem Magen zugewandte Seite ist von Pylorusschleimhaut mit den Pylorusdrüsen bedeckt, während die duodenale Seite Zotten, Krypten und BRUNNERSche Drüsen aufweist.

Die Ringmuskelschicht der pars pylorica nimmt zum Magenausgang hin kontinuierlich an Dicke zu; am Beginn des Duodenums verliert sie plötzlich wieder an Stärke, so daß sich im Querschnittsbild die Muskulatur des Pylorus in Form eines dreieckigen Wulstes präsentiert.

Zwischen den Muskelfasern des Magens und denen des Duodenums besteht jedoch keine Kontinuität; ein bindegewebiger Ring trennt am Pylorus beide Teile.

B. Hauptteil

1. Problemstellung

Der Pylorus spielt eine wichtige Rolle bei der Mechanik der Magenentleerung. Er arbeitet hierbei nicht funktionell isoliert, sondern angepaßt an den Rhythmus des als Pumpe wirkenden motorisch aktiven Magens. Wenn eine peristaltische Kontraktion, unterhalb der Kardie beginnend, immer tiefer ringförmig zuschnürend zum Magenausgang rollt, schließt sich der Pförtner in zunehmendem Maße und dichtet schließlich beim Ankommen der Welle Antrum gegen Duodenum rosettenförmig ab. So fließt der Chymus portionsweise durch den düsenförmig verengten Pylorus; größere Nahrungspartikel prallen ab und gleiten wieder in das Korpus zurück.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob der Pylorusringmuskel seinen Kontraktionszustand unabhängig von den benachbarten Abschnitten des Gastrointestinaltraktes unter dem Einfluß verschiedener Hormone und Pharmaka ändert und somit ein wesentliches Merkmal eines echten physiologischen Sphincters aufweist.

2. Eigene Untersuchungen

a) Untersuchungsgegenstand

In dieser Studie wurde das Kontraktionsverhalten des Pylorus unter basalen Bedingungen und unter dem Einfluß verschiedener Hormone und Pharmaka beobachtet und quantitativ ausgewertet.

α) Basale Bedingungen

Hierbei befindet sich der Patient in nüchternem Zustand. Er ist weder durch exogen zugeführte Hormone oder Pharmaka noch durch Stimulantien, die eine endogene Hormonausschüttung hervorrufen, beeinflusst.

β) Reaktion der Pylorusmuskulatur auf:

-Sekretin i.v.

Den untersuchten Personen wurden 100 E.H. Sekretin intravenös verabreicht. Nach Ablauf von 10 min. wurde der Tonus der Pylorusmuskulatur gemessen und mit dem unter Basalbedingungen erhaltenen Wert verglichen.

-Instillation von 200 ml 0,1 n HCl ins Duodenum.

Jeweils 20 min. nach der Instillation wurde der Pylorusdruck gemessen. Der erhaltene Wert wurde mit dem Basalwert verglichen und diente zugleich als Ausgangswert, um die Reaktion des Pylorusringmuskels auf Glukagon zu ermitteln.

-Glukagon i.v.

Der Tonus des Pförtners wurde nach intravenöser Gabe von 1 mg Glukagon gemessen, ausgehend von basalen Bedingungen und nach vorheriger Verabreichung von 100 E.H. Sekretin i.v. bzw. Instillation von 200 ml 0,1 n HCl.

-Buscopan

Die Reaktion des m.sphincter pylori auf 2 ml intravenös gegebenes Buscopan wurde nach vorheriger Verabreichung von 100 E.H. Sekretin bzw. Säuerung des Duodenums quantitativ erfaßt.

-Nikotin

Vor und nach dem Genuß einer Zigarette wurde der Pylorusdruck gemessen.

b) Untersuchungs- und Meßmethoden

α) Beschreibung der Versuchsanordnung

Die von mir verwendete Versuchsanordnung wird in Fig. 1 gezeigt. Sie besteht aus einem PVC-Katheter mit einem äußeren Durchmesser von 5 mm und einem inneren Durchmesser von 3,5 mm, der am distalen Ende verschlossen ist. 8 cm vor dem distalen Ende befinden sich, gleichmäßig über den Umfang verteilt, 4 feine Öffnungen ($\varnothing$ 1,0 mm), die im Folgenden als Meßöffnungen bezeichnet werden. Dieser Katheter wurde den nüchternen Probanden unter Röntgenkontrolle so weit eingeführt, daß die Meßöffnungen in der pars descendens duodeni lagen. Gleichzeitig wurde die Entfernung Meßöffnung - Pylorus anhand des Röntgenbildes in jedem Fall möglichst genau abgeschätzt.

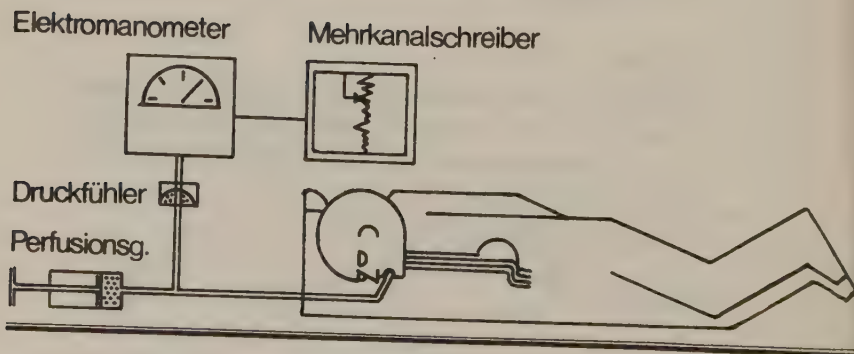


Abb. 1

Der Katheter in situ wird nun konstant mit 5 ml aqua dest./min. perfundiert, das durch die Meßöffnungen austritt. Jeder Widerstand, der sich der Perfusion dieser konstanten Wassermenge entgegenstellt, d.h. jede Druckänderung im Bereich der Meßöffnungen wird von einem Fühler registriert, der Druckänderungen in Änderungen eines elektrischen Widerstandes umwandelt. (Dehnungsmeßstreifen der Fa. STATHAM, Typ P23Db). Diese Widerstandsschwankungen werden in ein Elektromanometer (Fa. HELLIGE) eingegeben, dort in Spannungsschwankungen umgewandelt, die in einem Registrierteil (Mehrkanalschreiber der Firma HELLIGE, Typ Helcograph 12-150) graphisch dargestellt werden. Man erhält also eine graphische Aufzeichnung der Druckänderungen im Bereich der Meßöffnungen in Form einer fortlaufenden Kurve. Als Maßstab wurde $1 \text{ mm} = 1 \text{ mm Hg}$ (als Druckeinheit) gewählt.

Durch schrittweises Zurückziehen des perfundierten Katheters in 0,5 cm - Intervallen gelingt eine Druckmessung im Duodenum, Pylorus und Magen, die durch die graphische Aufzeichnung quantitativ auswertbar wird. Die vorhergegangene Schätzung des Abstandes zwischen Meßöffnungen und Pylorus anhand des Röntgenbildes erlaubt es, während des Zurückziehens eine Korrelation zwischen der jeweiligen Lage der Meßöffnungen und dem dazugehörigen Ort auf der Druckkurve herzustellen.

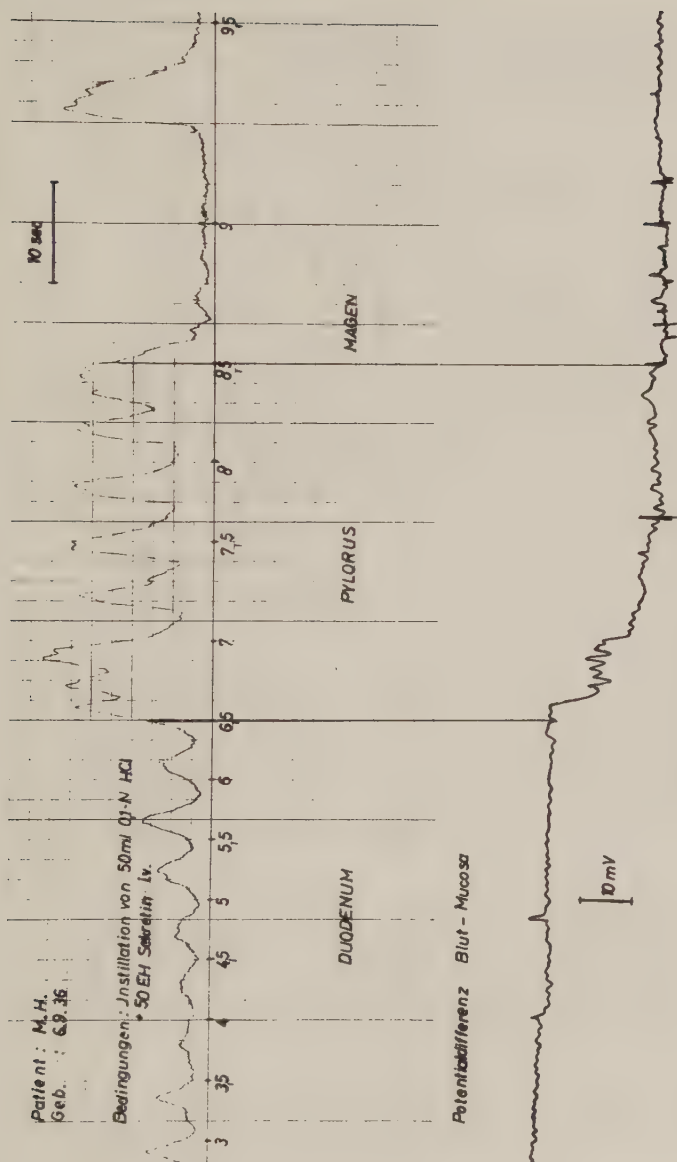
β) Zusätzliche Kontrolle der Lage der Meßöffnungen mit Hilfe der Potentialdifferenzmessung

Zusätzlich zur röntgenologischen Abschätzung der Lage der Meßöffnungen wurde eine genaue Bestimmung mit Hilfe der Potentialdifferenzmessung durchgeführt. Hierbei wird die Tatsache ausgenützt, daß die Mucosa des Gastrointestinaltraktes elektrisch negativ gegenüber Serosa und venösem Blut ist. Dieses Potentialgefälle ändert sich mit dem Ort der Messung (CODE 1967). Charakteristisch ist eine

abrupte Abnahme der Potentialdifferenz (P D) am Übergang Duodenum - Magen. Dieser Sprung in der PD eignet sich, wie von ANDERSSON und GROSSMAN (1965) beschrieben, vorzüglich zur genauen Lokalisation des Pylorus.

Das Prinzip der hier angewandten Methode zur PD - Messung wurde vielfach beschrieben. (BLACKWOOD, 1969; WINGATE, 1973; ANDERSSON u. GROSSMAN, 1965). Gemessen wurde das Spannungsgefälle zwischen venösem Blut und Mucosa. Die intraluminale Elektrode bestand aus einem PVC-Schlauch, der mit KCl-Agar gefüllt war und dessen distale Öffnung in Höhe der Meßöffnungen des perfundierten Katheters lag. Zum Abtasten des Serosapotentials diente ein zweiter KCl-Agar gefüllter Schlauch, der in eine Vene des Unterarms eingebracht wurde. Beide Elektrolytbrücken endeten in Bechergläsern mit gesättigter KCl-Lösung, in die auch Kalomel - Elektroden eingetaucht waren. Diese Elektroden waren über ein Voltmeter miteinander verbunden; die registrierten Spannungsschwankungen wurden graphisch aufgezeichnet.

Das Resultat ist in Abb. 2 wiedergegeben. Die Zone erhöhten Druckes wurde eindeutig registriert, als sich die Meßöffnungen des Katheters sowohl nach dem Röntgenbild als auch nach der PD-Messung im Pylorus befanden.



PD-Sprung im Pylorus

Abb. 2

γ) Instillation von 0,1 n HCl ins Duodenum

Um die Reaktion der Pylorusrnuskulatur auf endogene Sekretinausschüttung zu beobachten, wurde der pH-Wert im Duodenum vom Normalwert (ca. pH 7-8) ins Saure verschoben. Hierzu wurden durch den Katheter 200 ml 0,1 n HCl direkt ins Duodenum instilliert. Nach 20 Minuten erfolgte dann jeweils die Druckmessung wie oben beschrieben.

δ) Auswertmethode

Die Auswertung der Druckkurven erfolgte durch Abtasten der graphischen Aufzeichnungen, also durch Abmessen einer bestimmten Anzahl von Druckwerten innerhalb eines Testintervalls und Bildung des arithmetischen Mittels aus diesen Werten.

Die jeweils sinnvolle Anzahl von Abtastungen bei einer Kurve wurde ermittelt, indem der geschätzte Mittelwert ($\bar{a}$) eines Testintervalls in die Kurve eingezeichnet wurde. Dann wurde die Anzahl der Nulldurchgänge $\bar{n}(\bar{a})$ durch diesen Mittelwert gezählt. Es gilt nun: $\bar{n}(\bar{a}) = 2 \cdot f_0$, wobei f_0 eine "Eckfrequenz" des Signals darstellt. Das Abtasttheorem besagt: sinnvoll ist das Abtasten einer Kurve mit doppelter Eckfrequenz, so daß die Größe des Abtastintervalls jeweils so gewählt wurde, daß sich mindestens $\bar{n}(\bar{a})$ Abtastpunkte ergaben.

ε) Statistische Auswertung der Ergebnisse

Mit Hilfe des U-Tests nach MANN und WHITNEY wurde geprüft, ob die bei unterschiedlichen Bedingungen erhaltenen Meßwerte signifikant verschieden sind.

c) Meßergebnisse

Der Pylorusdruck wurde bei 35 Patienten ohne chirurgische Anamnese am Gastrointestinaltrakt ermittelt. Insgesamt wurden 75 Messungen durchgeführt.

α) Unter basalen Bedingungen

An 29 Personen wurde der Pylorusdruck unter basalen Bedingungen gemessen. Es ergab sich eine durchschnittliche Drucksteigerung im Pylorus von 2,9 mm Hg gegenüber dem Duodenum, wobei bei 9 Probanden auch nach mehrmaligem Durchziehen des Katheters kein basaler Tonus des m.sphincter pylori nachzuweisen war. Vernachlässigt man diese 0-Werte, so ergibt sich ein mittlerer Druck von 4,2 mm Hg bei Basalbedingungen. (Abb. 3)

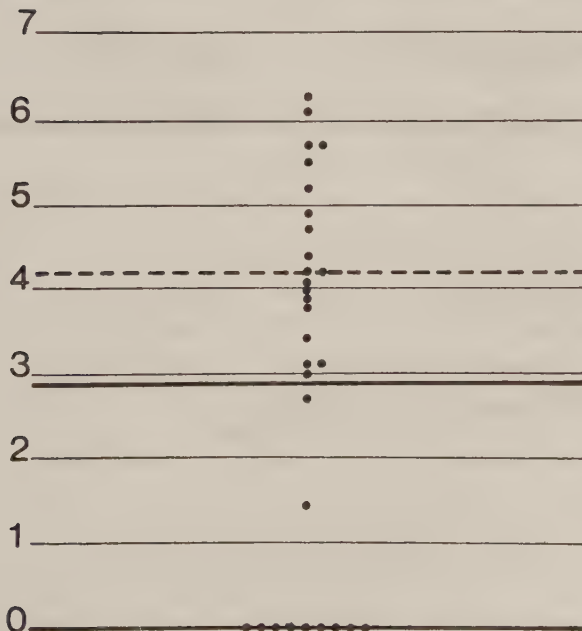


Abb. 3

β) Vor und nach Glukagoninjektion

Bei einer Gruppe von 10 Personen, die unter basalen Bedingungen einen durchschnittlichen Pylorusdruck von 4,3 mm Hg aufwiesen, fiel der Druck nach Verabreichung von 1 mg Glukagon i.v. auf einen Durchschnittswert von 0,5 mm Hg, wobei bei 7 Personen der Pylorus völlig erschlaffte. (Tab. 1). Dies entspricht einer durchschnittlichen Druckabnahme von 3,8 mm Hg, entsprechend 88,4 %.

(Abb. 4 + 5)

Tabelle I: Pylorusdruck

B = Basale Bedingungen

G = nach 1 mg Glukagon i.v.

	mm Hg		mm Hg
B 1 :	5,7	G 1 :	0
B 2 :	3,1	G 2 :	0,9
B 3 :	3,4	G 3 :	0
B 4 :	6,3	G 4 :	0
B 5 :	4,7	G 5 :	2,6
B 6 :	4,2	G 6 :	1,4
B 7 :	5,7	G 7 :	0
B 8 :	3,9	G 8 :	0
B 9 :	4,4	G 9 :	0
B 10 :	1,4	G 10 :	0
$\bar{x}$:	4,3	$\bar{x}$:	0,5

$p < 0,002$

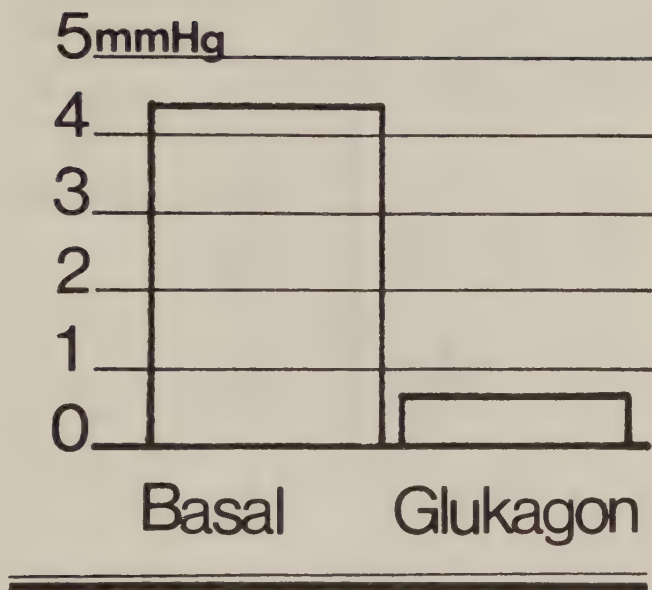


Abb. 4

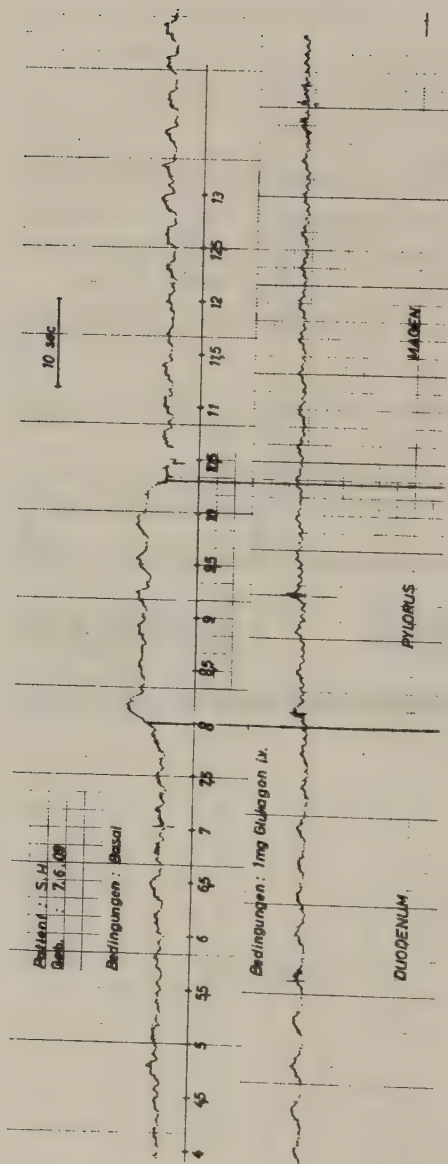


Abb. 5

γ) Druckvergleich: Basale Bedingungen

- Instillation von HCl -
- Glukagon i.v.

Bei 5 Personen wurde der Pylorusdruck unter basalen Bedingungen, nach Instillation von 200 ml 0,1 n HCl und nach darauf erfolgter Gabe von 1 mg Glukagon i.v. verglichen.

Das Ergebnis zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Pylorusdruck

B = Basale Bedingungen

HCl = nach Instillation von HCl

G = nach darauffolgender Injektion
von Glukagon

mm Hg		mm Hg		mm Hg	
B	1 : 2,7	HCl	1 : 13,1	G	1 : 9,1
B	2 : 5,5	HCl	2 : 15,2	G	2 : 8,1
B	3 : 5,2	HCl	3 : 15,1	G	3 : 5,9
B	4 : 3,8	HCl	4 : 10,6	G	4 : 3,5
B	5 : 4,1	HCl	5 : 12,7	G	5 : 6,5
	$\bar{X} : 4,3$		$\bar{X} : 13,3$		$\bar{X} : 6,6$

$p < 0,01$

$p < 0,01$

Der mittlere Pylorusdruck stieg von 4,3 mm Hg unter basalen Bedingungen auf 13,3 mm Hg nach Instillation von HCl, also um 9 mm Hg oder 209 %.

Auch von diesem stimulierten Zustand ausgehend, ließ Glukagon den mittleren Druck absinken, und zwar um 6,7 mm Hg, was 50,1 % entspricht.

(Abb. 6 + 7)

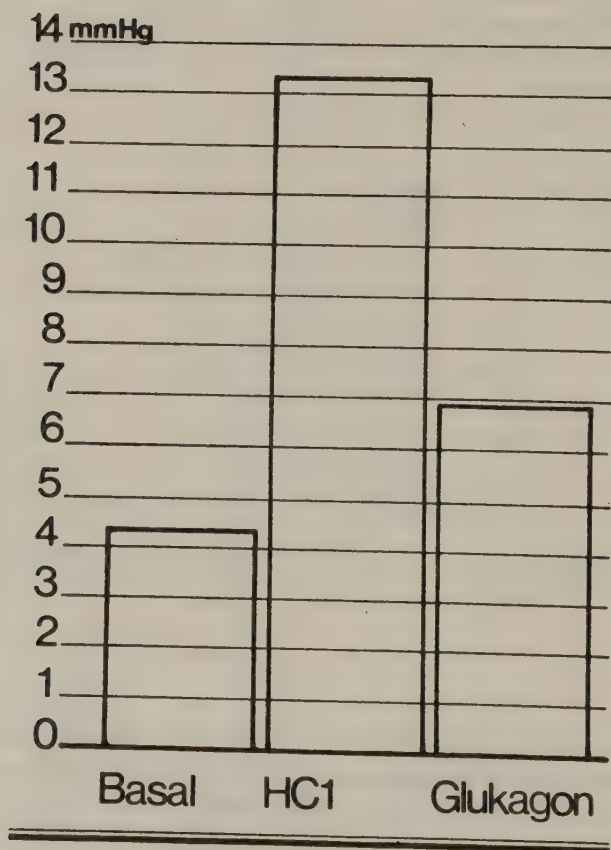


Abb. 6

Patient : H.O.
Geb. : 27.2.42

Bedingungen : Basal

10 sec

8 8,5 9 9,5 10 10,5 11 11,5 12 12,5 13 13,5 14 14,5 15 15,5 16 16,5

Bedingungen : 200 ml 0,1 N HCl instilliert

8 8,5 9 9,5 10 10,5 11 11,5 12 12,5 13 13,5 14 14,5 15 15,5 16 16,5

Bedingungen : 1 mg Glukagon i.v. nach
HCl-Instillation

8 8,5 9 9,5 10 10,5 11 11,5 12 12,5 13 13,5 14 14,5 15 15,5 16

Abb. 7

PYLORUS

MAGEN

DUODENUM

8) Druckvergleich: Basale Bedingungen

- Sekretin i.v. -

- Glukagon i.v.

Bei 5 anderen Patienten wurde der Pylorusdruck jeweils unter basalen Bedingungen, nach Injektion von 100 E.H. Sekretin und darauf erfolgter Injektion von 1 mg Glukagon gemessen. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 festgehalten.

Tabelle 3: Pylorusdruck

B = Basalbedingungen

S = nach Sekretingabe

G = nach Glukagongabe

mm Hg		mm Hg		mm Hg	
B 1 :	0	S 1 :	5,7	G 1 :	4,0
B 2 :	3,0	S 2 :	26,3	G 2 :	14,1
B 3 :	0	S 3 :	19,6	G 3 :	13,4
B 4 :	0	S 4 :	16,5	G 4 :	4,6
B 5 :	0	S 5 :	8,1	G 5 :	5,7
$\bar{X}$:	0,6	$\bar{X}$:	15,2	$\bar{X}$:	8,4

Sekretin ließ den Tonus des Pylorus signifikant ansteigen; im Mittel um 14,6 mm Hg. Die anschließende Verabreichung von Glukagon hatte wieder einen deutlich relaxierenden Effekt; der mittlere Pylorusdruck sank um 6,8 mm Hg = 44,7 %.

(Abb. 8 + 9)

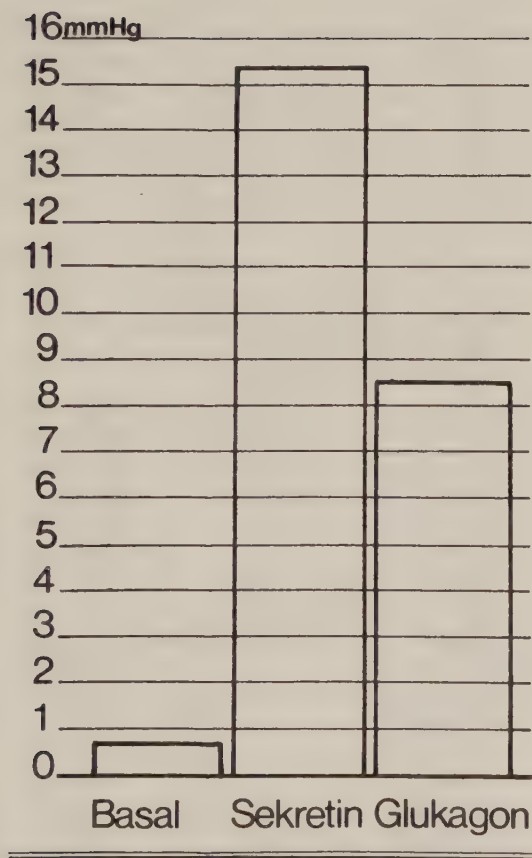


Abb. 8

8) Druckvergleich: Stimulierter Pylorus

- Buscopan i.v. -

Um den Effekt von Buscopan zu messen, wurde bei 5 Personen der sphincter pylori zuerst stimuliert; in 3 Fällen exogen durch Sekretininjektion, in 2 Fällen endogen durch HCl-Instillation.

Dann wurde jeweils 2 ml des Parasympatholyticums intravenös gegeben.

In Tabelle 4 sind die erhaltenen Meßwerte aufgeführt.

Tabelle 4: Pylorusdruck

S = nach Sekretingabe

HCl = nach HCl-Instillation

Busc. = nach Buscopaninjektion

mm Hg	mm Hg
S 1 : 7,0	Busc. 1 : 0
S 2 : 20,6	Busc. 2 : 0
S 3 : 15,6	Busc. 3 : 0
$\bar{X}$: 14,4	$\bar{X}$: 0
HCl 1 : 12,4	Busc. 4 : 0
HCl 2 : 10,5	Busc. 5 : 0
$\bar{X}$: 11,5	$\bar{X}$: 0

In allen Fällen fiel der Pylorusdruck nach Buscopangabe auf 0 ab.

7) Vor und nach Nikotinaufnahme

Die Wirkung von Nikotin auf den sphincter pylori wurde an 3 Patienten untersucht, die bisher 10 Zigaretten / die konsumiert hatten. Dabei wurde in 2 Fällen vom Sekretin-stimulierten Pylorus ausgegangen, im anderen Fall von Basalbedingungen. Die Probanden rauchten jeweils eine Zigarette der Marke "HB", wobei tief inhaliert wurde.

Die Pylorusdrucke vor und nach Nikotinzufuhr zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Pylorusdruck

S = nach Sekretingabe

B = Basalbedingungen

N = nach Nikotinzufuhr

	mm Hg		mm Hg
S 1 :	12,2	N 1 :	11,9
S 2 :	13,7	N 2 :	13,6
B 1 :	3,1	N 3 :	3,5

ps 1

Nikotinzufuhr führte weder beim stimulierten noch beim unbeeinflussten Pylorus zu einer signifikanten Druckänderung.

8) Länge des Pylorussphincters

Die Länge der Zone erhöhten Druckes betrug, an den Kurven abgelesen, im Mittel 1,5 cm. Dabei ist zu bedenken, daß das Zurückziehen des Katheters in 0,5 cm - Intervallen Anfang und Ende einer solch kleinen Distanz nur grob erfaßt; der mögliche Fehler beim Eintreten der

Meßöffnungen in die Hochdruckzone beträgt maximal 0,5 cm, d.h. 0,5 cm werden nicht erfaßt. Der gleiche Wert ergibt sich beim Herausziehen der Meßöffnungen aus der Zone erhöhten Druckes, so daß :

$1,5 \text{ cm} \leq \text{Länge Pylorussphincter} < 2,5 \text{ cm}$

3. Diskussion

Über die physiologische Funktion und Aufgabe des Pylorus gab es im Laufe der Zeit verschiedene Auffassungen. Frühe Vorstellungen von GALEN und des PARACELSUS-Schülers VAN HELMONT, nach dem am Pylorus ein besonderer "Herrscher" über die Magenentleerung "wacht", wirkten noch bis in nicht allzuweit zurückliegender Zeit, in der man Magenbewegungen als "so gut wie nicht vorhanden" (MARBAIX 1893) ansah und dem Pförtner eine Schlüssel-funktion für die Magenentleerung zuschrieb.

Durch die Entdeckung der sog. "Pylorusreflexe" (HIRSCH 1893, v. MEHRING 1893) wurde diese isolierte Betrachtungsweise der Pförtnerfähigkeiten noch gefördert. CANNON (1907) vereinfacht die Regelung der Magenentleerung noch weiter: Säure im Magen öffnet den Pylorus, Säure im Duodenum schließt ihn, nur so werde die Magenentleerung gesteuert.

LINTWAREW (1901) trug mit dem von ihm entdeckten "Fettreflex" (Fettsäuren im Duodenum bewirken Pförtnerschluß) als Regelungsmechanismus zu dieser Auffassung bei.

Heute nimmt man an, daß die beobachtete verminderte Magenentleerung nicht auf einem isolierten "Pylorusreflex" beruht, sondern darauf, daß die Magenmotilität auf dem Reflexwege und durch Darmwandhormone gehemmt wird, wenn sich im oberen Dünndarm HCl, Fettsäuren u. a. befinden (HUNT u. KNOX 1968). Versuche in neuerer Zeit scheinen nun zu beweisen, daß der Pylorus keinerlei Sphinctereigenschaften besitzt.

ATKINSON et al. (1957) konnten in einem experimentellen Vergleich des unteren Oesophagussphincters mit dem Pylorus keine tonischen Kontraktionen im Pylorusbereich nachweisen, weder bei leerem noch bei gefülltem Magen.

ANDERSSON und GROSSMAN (1965) beobachteten in einer ähnlichen Studie tonische Druckerhöhungen ebenfalls nur im Bereich des unteren Oesophagussphincters; eine Druckbarriere zwischen Magen und Duodenum konnten sie nicht feststellen.

CARLSON et al. (1966) kommen nach Versuchen an Hunden zu dem Ergebnis, daß der Schließmuskel des Pfortners nicht funktionell isoliert arbeitet. Sein Kontraktionsverhalten sei nur in Abhängigkeit von der motorischen Aktivität des Antrums zu sehen. Er schließt sich z.B. vorübergehend beim Heranrollen einer peristaltischen Welle. Dieses Spiel des sphincter pylori gehört zu dem systematischen Rhythmus des Magens. Davon unabhängige Sphinctereigenschaften werden nicht angenommen.

Im Gegensatz hierzu gelang es FISHER und COHEN (1973), einen basalen Tonus des m. sphincter pylori und eine sehr differenzierte Antwort dieses Muskels auf verschiedene physiologische Stimulantien nachzuweisen. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß intraduodenale Instillation von HCl, Olivenöl, Aminosäuren und Glucose über eine endogene Freisetzung von Sekretin bzw. Cholecystokin zu einer signifikanten Druckerhöhung im Pylorusbereich führen. Die intravenöse Gabe einer Kombination von Cholecystokin und Sekretin hatte den gleichen Effekt. Gleichzeitig weisen sie darauf hin, daß dieses Ergebnis nicht im Widerspruch dazu steht, daß der Pylorus sich, angepaßt an Magen- und Darmperistaltik, öffnet und schließt. Sie billigen ihm darüber hinaus unabhängige Sphinctereigenschaften zu.

Das Mißlingen früherer Versuche, diese Hochdruckzone nachzuweisen, führen FISHER und COHEN auf die Tatsache zurück, daß diese Zone, verglichen mit anderen Sphinctern im Verdauungskanal (HARRIS et al. 1966, WINANS u. HARRIS 1967), kurz, und, im nicht stimulierten Zustand,

von geringer Stärke ist. Sie sind der Ansicht, daß die frühere Meßtechnik mit wasser- oder luftgefüllten Miniaturballons und "open-tip" Kathetern nicht geeignet ist, Druckunterschiede im Pylorus zu erfassen, und begründen ihren Erfolg mit der Verwendung verfeinerter Meßmethoden, nämlich konstant mit Wasser perfundierter Katheter.

Tatsächlich weisen HARRIS et al. (1966) in einer Studie darauf hin, daß ein Schließmuskel nur mit perfundierten Kathetern korrekt nachweisbar ist, weil nach ihrer Meinung nicht die Fähigkeit zur Kontraktion, sondern die Fähigkeit, einer Dehnung Widerstand zu leisten, das entscheidende Merkmal eines Sphincters ist.

WINANS und HARRIS (1967) untermauern diese Überlegenheit der verfeinerten Meßmethodik. Mit Hilfe von perfundierten Kathetern gelang es ihnen, eine Gruppe insuffizienter von einer Gruppe normal funktionierender terminaler Oesophagussphincter zu trennen; die herkömmlichen, nicht perfundierten Katheter versagten; sie registrierten bei beiden Gruppen gleichen Druck.

Auch POPE (1967) kommt nach in vitro - Modellversuchen und in vivo - Versuchen, in denen er wassergefüllte Ballons, nichtperfundierte und perfundierte Katheter zur Druckübertragung aus dem unteren Oesophagussphincter verglich, zu dem Ergebnis, daß nur perfundierte Katheter in der Lage sind, die tatsächliche Sphincterstärke widerzuspiegeln.

FISHER und COHEN stehen mit ihren Ergebnissen zur Pylorusphysiologie nicht allein. Schon 1965 wiesen BRINK et al. in Versuchen an Hunden eine Kontraktion des Pylorus nach Säuerung des Duodenums und Instillation von Olivenöl nach. ISENBERG et al. (1972) berichten nach i.v. Gabe von Cholecystokinin und Verwendung von perfundierten Kathetern den gleichen Effekt.

Dennoch bleiben Zweifel: METHA et al. (1974) konnten in ähnlichen Untersuchungen wie FISHER und COHEN auch mit perfundierten Kathetern keinen sphincter pylori nachweisen, weder unter basalen Bedingungen noch nach endogener Freisetzung von Sekretin und Cholecystokinin.

Diese Frage, ob der Pylorus als echter physiologischer Sphincter arbeitet, ist in Hinsicht auf die Pathogenese des ulcus ventriculi möglicherweise von Bedeutung.

Bei Patienten mit ulcus ventriculi wurde vielfach ein erhöhter Reflux von Duodenalinhalt, insbesondere von Gallensäuren, beschrieben. So weisen RHODES et al. (1969) bei ulcus ventriculi eine höhere Gallensäurekonzentration im Magen nach als unter gesunden Verhältnissen und machen dafür einen gesteigerten duodeno - gastralen Reflux verantwortlich.

DU PLESSIS (1965) findet bei ulcus ventriculi - Kranken als Folge erhöhten Refluxes einen abnorm hohen Gehalt an Gallensäureverbindungen im Nüchternaspirat aus dem Magen. CAPPER (1967) beobachtet bei dem gleichen Krankheitsbild einen erheblich gesteigerten Reflux von in das Duodenum eingebrachten Bariumsulfat.

Zu ähnlichen Resultaten führten Untersuchungen von DELANEY et al. (1970), WENGER et al. (1971), BLACK et al. (1971), FLINT et al. (1970), WORMSLEY (1972).

Die genaue Beziehung zwischen dieser erhöhten Gallensäurekonzentration und der Pathogenese des ulcus ventriculi ist noch unklar. Instillation von Galle in den Hundemagen ruft morphologische Veränderungen hervor, die denen bei der Gastritis des Menschen ähneln. (LAWSON, 1964). Bekannt ist auch, daß Gallensäuren die Magenschleimhautbarriere für Na^+ und H^+ - Ionen im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit ändern. (DAVENPORT, 1968). Die daraus folgende erhöhte Rückdiffusion von H^+ - Ionen soll eine lokale Histaminausschüttung zur Folge haben, die zu Gastritis und Blutungen führt. (DAVENPORT, 1964).

In diesem Zusammenhang wichtiger ist jedoch die Frage nach der Ursache des erhöhten duodeno - gastralen Refluxes bei Patienten mit ulcus ventriculi. Während RHODES (1969) eine Diskoordination der antralen und duodenalen Motilität annimmt, die die normale Folge von Druckänderungen auf beiden Seiten des Pylorus ändert, gelang FISHER und COHEN (1973) der Nachweis einer Dysfunktion des Pylorus bei Magengeschwürkranken. Der gesteigerte Reflux beim Ulcuskranken beruht auf einer zu geringen oder fehlenden Drucksteigerung im Pylorus, wenn Säure in das Duodenum gelangt. Diese pylorische Dysfunktion ändert sich auch nach Abheilung des Geschwürs nicht.

Geht man nun davon aus, daß der erhöhte duodeno-gastrale Reflux Ursache eines ulcus ventriculi sein kann, so ergibt sich daraus eine zentrale Stellung der Funktion des Pylorus bei der Pathogenese des Magengeschwürs.

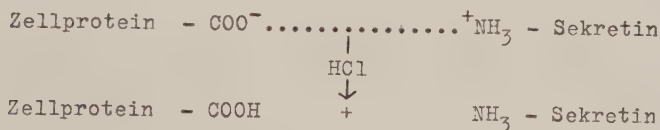
Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, daß der menschliche Pylorus die physiologischen Eigenschaften eines gastrointestinalen Sphincters hat; erstens durch die Tatsache, daß sich ein Ruhetonus des Ringmuskels unter basalen Bedingungen nachweisen ließ, zweitens dadurch, daß dieser Tonus durch Hormone und Pharmaka beeinflussbar war.

Der als basaler Pylorusdruck erhaltene Durchschnittswert von 4,2 mm Hg zeigt, zieht man die in beiden Studien begrenzte Anzahl der untersuchten Personen in Betracht, eine deutliche Ähnlichkeit mit dem Ergebnis von FISHER und COHEN (1973), die einen Druck von 5,3 mm Hg ermittelten.

Sekretin vermindert die Magen- und Dünndarmmotilität. In Hundeversuchen wurde festgestellt, daß sowohl der Haupttragen als auch die Heidenhain-Tasche motorisch von Sekretin gehemmt werden. (LORBER et al. 1965). Andere Autoren kamen zu den gleichen Resultaten. (CHEY et al. 1969; VAGNE u. ANDRE 1971). Auch die Duodenalmotilität

und die des Jejunums wird von Sekretin herabgesetzt. (LEWI et al. 1965; WATERFALL et al. 1973; GUTIÉRREZ et al. 1974). Eine isolierte Wirkung des Sekretins auf den Pylorus wurde durch in vitro Versuche am Opossum gezeigt. (LIPSCHUTZ u. COHEN, 1972). Der Pylorusringmuskel kontrahierte sich nach Sekretinadministration unabhängig vom benachbarten Gewebe. Die im Rahmen dieser Studie beobachtete tonische Kontraktion des menschlichen Pylorusringmuskels nach exogener Sekretinadministration weist auf eine selektive hormonelle Beeinflußbarkeit der Pylorusregion hin.

HCl, in den Dünndarm gebracht, setzt Sekretin frei. Es wird angenommen, daß die Liberation von Sekretin durch direkte Einwirkung von H^+ - Ionen auf die Sekretin produzierenden Zellen erfolgt:



Der kritische pH - Wert, ab dem Sekretin freigesetzt wird, ist 4,5. Von pH 4,5 bis pH 3 nimmt die Sekretinausschüttung zu; unter pH 3 hängt die Sekretinausschüttung nur noch von der Menge der Säure ab; weitere pH-Erniedrigung steigert den Effekt nicht mehr. (MEYER u. GROSSMAN 1972). Bei der hier verwendeten 0,1 n HCl ist also eine endogene Sekretinausschüttung zu erwarten. Die Fähigkeit zur Sekretinausschüttung bleibt, auf die Längeneinheit bezogen, innerhalb der ersten 90 cm des Dünndarms gleich. (MEYER u. GROSSMAN 1972). Bei der Instillation der Salzsäure brauchten also keine sehr engen örtlichen Grenzen beachtet zu werden, um Ungenauigkeiten zu vermeiden.

Die beobachtete Erhöhung des Pylorusdrucks nach Säuerung des Duodenums zeigt eine Kontraktion des Pfortners als Antwort auf den physiologischen Stimulus HCl und die qualitativ gleiche Auswirkung exogenen und endogenen Sekretins.

Ein Vergleich der von FISHER und COHEN (1973) unter diesen Bedingungen gefundenen pylorischen Druckerhöhung um 11,9 mm Hg mit den hier ermittelten 9 mm Hg zeigt weitgehende Übereinstimmung. Das Gleiche gilt für die Länge der Hochdruckzone; der von den beiden Autoren angegebene Wert von 1,5 cm wurde als untere Grenze gefunden.

Glukagon führte im Gegensatz dazu zu einer Relaxierung des Pylorusringmuskels. Diese Tatsache legt den Gedanken an eine hormonelle Steuerbarkeit des Pfortners nahe.

Bildungsort des Glukagons sind die A-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Eine dem Pankreasglukagon ähnliche Substanz, die immunologisch mit Glukagon - Antiserum reagiert, konnte aus bestimmten Abschnitten des Magen-Darm-Traktes extrahiert werden. Ob dieses Entero-Glukagon mit dem Pankreasglukagon identisch ist, kann noch nicht eindeutig beantwortet werden. (KENNY u. SAY 1962; SAMOLS et al. 1966; WEINGES 1968).

Glukagon stellt ein starkes Relaxans für die glatte Muskelzelle dar; es hemmt die Motilität des Magen-Darm-Traktes. (KOCK et al. 1967; NECHELES et al. 1966; SPORN et al. 1956).

Die chemische Struktur des Glukagons ähnelt weitgehend der des Sekretins. Beides sind Polypeptidhormone, in deren Molekül jeweils 14 gleiche Aminosäuren identische Positionen in der Sequenz einnehmen. So erklärt sich die Ähnlichkeit des Wirkungsspektrums beider Hormone. (WEINGES, 1968). Dennoch postuliert PAUL (1973), nachdem er unterschiedliche Wirkungen von Glukagon und Sekretin auf die Motilität des proximalen

und distalen Magen-Darmtraktes und der Gallenblase beobachtet hatte, daß die beiden Hormone auf verschiedene Rezeptoren einwirken. Diese Tatsache könnte für die unterschiedliche Antwort des Pylorus auf Glukagon und Sekretin von Bedeutung sein.

Zur Klärung der Frage, ob der Pylorussphincter durch Pharmaka beeinflusbar ist, wurde der Effekt von Buscopan und Nikotin getestet.

Die Aktivität der glatten Muskelzellen des Magen-Darmkanals wird hauptsächlich durch die Überträgerstoffe des vegetativen Nervensystems gesteuert. Parasympathikolytika wie Buscopan (= N - Butylscopolamin = Hyoscin - N - butylbromid) hemmen die Erregungsüberleitung an der Synapse zwischen postganglionärer Nervenfasern und Erfolgsorgan durch kompetitive Verdrängung des Acetylcholins. (ESTLER, 1974).

Buscopan verringert also den Tonus und die Motilität des Intestinaltraktes. Das Ergebnis der Druckmessungen, die völlige Erschlaffung des Pylorus nach Buscopaninjektion, deckt sich mit den beschriebenen Wirkungen dieses Pharmakons auf die glatte Muskelzelle.

Nikotin, ein Alkaloid aus Tabakblättern, ist ein Pharmakon mit stimulierender Wirkung auf die vegetativen Ganglien des Sympathikus und Parasympathikus. Diese ganglienerregende Wirkung äußert sich unter anderem in einer Motilitätssteigerung des Intestinaltraktes. (ESTLER, 1974).

Nikotin zeigte bei der untersuchten Personengruppe keinen Einfluß auf das Kontraktionsverhalten des Pylorus. Die Ergebnisse von READ und GRECH (1973), die röntgenologisch einen erhöhten duodenogastralen Reflux von Bariumsulfat nach Zigarettenkonsum beobachteten und dies auf eine Erschlaffung des sphincter pylori zurückführten, konnten somit durch direkte Druckmessung nicht bestätigt werden.

Der Theorie von FISHER und COHEN (1973), nach der eine Dysfunktion des sphincter pylori ursächlich für die Entstehung eines ulcus ventriculi sein kann, muß nach diesen Ergebnissen von der Voraussetzung her zugestimmt werden; der Pylorusringmuskel ändert seinen Kontraktionszustand unter hormoneller und pharmakologischer Beeinflussung und zeigt somit ein wesentliches Merkmal eines echten physiologischen Sphincters.

D. Zusammenfassung

Ausgehend von den widersprüchlichen Ansichten über die physiologische Funktion des Magenpförtners wurde in dieser Studie manometrisch untersucht, ob der Kontraktionszustand des Pylorusringmuskels durch Hormone und Pharmaka beeinflussbar ist. Durch Druckmessungen mit perfundierten Kathetern gelang es, bei den meisten Patienten einen basalen Tonus des m.sphincter pylori nachzuweisen; im Mittel hob sich die Pylorusregion durch eine Drucksteigerung von 2,9 mm Hg von den benachbarten Abschnitten des Magen-Darmkanals ab.

Nach Medikation von Sekretin i.v. und nach Stimulierung der endogenen Sekretinfreisetzung durch HCl stieg der Pylorusdruck signifikant an, und zwar um 14,6 bzw. 9,0 mm Hg.

Die intravenöse Injektion von Glukagon zeigte den entgegengesetzten Effekt: der Druck des Pylorus-sphincters sank deutlich ab. Der basale Pylorustonius der untersuchten Patientengruppe reduzierte sich von durchschnittlich 4,3 mm Hg auf 0,5 mm Hg.

Von dem durch exogenes Sekretin stimulierten Zustand ausgehend wurde ein mittlerer Druckabfall von 6,8 mm Hg registriert; nach vorhergegangener HCl - Instillation in das Duodenum ließ Glukagon den mittleren Pylorusdruck um 6,7 mm Hg sinken.

Buscopan führte in allen untersuchten Fällen zu einer völligen Relaxierung des Pylorus; sowohl der basale Tonus als auch die durch exogenes und endogenes Sekretin hervorgerufene Drucksteigerung verschwanden nach Verabreichung des Parasympathicolyticums ganz.

Eine Änderung des Pylorustonius durch Nikotin konnte nicht beobachtet werden.

Literaturverzeichnis

1. ANDERSSON S., GROSSMAN M.I.:
Profile of pH, pressure and potential difference at
gastroduodenal junction in man. Gastroenterology 49:
364-371, (1965)
2. ATKINSON M., EDWARDS D.A.W., HONOR A.J., ROWLANDS E.N.:
Comparison of cardiadic and pyloric sphincters, a
manometric study. Lancet 2 : 918 - 922, (1957)
3. BLACK R.B., ROBERTS G., RHODES J.:
The effect of healing on bile reflux in gastric ulcer.
Gut 12: 552 - 558, (1971)
4. BLACKWOOD W.D.:
Pylorus identification. Gastroenterology 57: 163 -
167, (1969)
5. BRINK B.M., SCHLEGEL J.F., CODE F.:
The pressure profile of the gastroduodenal junctional
zone in dogs. Gut 6: 163 - 171, (1965)
6. CANNON W.B.:
The mechanical factor of digestion. London: E. Arnold
(1911)
7. CAPPER W.M.:
Factors on the pathogenesis of gastric ulcer. Ann Roy
Coll Surg Eng 40: 21 - 35, (1967)
8. CAPPER W.M., AIRTH G.R., KILBY J.O.:
A test for pyloric reurgitation. Lancet 2: 621 - 623,
(1966)

9. CARLSON H.C., CODE C.F., NELSON R.A.:
Motor action of the canine gastroduodenal junction:
a cineradiographic, pressure and electric study. Am
J Dig Dis 11: 155 - 171, (1966)
10. CHEY W.Y., KOSAY S., HENDRICKS J.:
Effect of sekretin on motor activity of stomach and
Heidenhain pouch in dogs. Am J Physiol 217: 848 -
852, (1969)
11. CODE C.F.:
Handbook of Physiology, Section 6 : Alimentary Canal,
Vol.II : Secretion, Ch. 48 - 49. American Physiologi-
cal Society, Washington, D.C.
12. DAVENPORT H.W.:
Destruction of the gastric mucosal barrier by deter-
gents and urea. Gastroenterology 54 : 175 - 181, (1968)
13. DAVENPORT H.W.:
Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic
acids. Gastroenterology 46 : 245 - 253, (1964)
14. DELANEY I.P. CHENG J.W.B., BUTLER B.A.:
Gastric ulcer and reurgitation gastritis. Gut 11 :
715 - 719, (1970)
15. ESTLER C.J.:
Pharmakologie. Schattauer (1974)
16. FISHER R., COHEN S.:
Physiological characteristics of the human pyloric
sphincter. Gastroenterology 64 : 67 - 74, (1973)

17. FISHER R., COHEN S.:
Pyloric-sphincter dysfunction in patients with gastric ulcer. N Engl J Med., 288 : 273 - 276, (1973)
18. FLINT F.J., GRECH P.:
Pyloric reurgitation and gastric ulcer. Gut 11, 735 - 737, (1970)
19. GUTIÉRREZ J.G., CHEY W.Y., DINOSO V.P.:
Actions of cholecystokinin and secretin on the motor activity of the small intestine in man. Gastroenterology 67 : 35 - 41, (1974)
20. HARRIS L.D., WINANS C.S., POPE C.E.:
Determination of yield pressures; a method for measuring anal sphincter competence. Gastroenterology 50: 754 - 760, (1966)
21. HELMONT, VAN:
Von der Morgenröte der Medizin, (1648)
22. HIRSCH A.:
Untersuchungen über den Einfluß von Alkali und Säure auf die motorischen Funktionen des Hundemagens. Zbl. klin. Med. 74:73, (1893)
23. HUNT J.N., KNOX M.T.:
Regulation of gastric emptying. In : CODE C.F. : Handbook of physiology, Sect. 6, Vol. IV, Chapt. 94. Baltimore: Williams and Wilkins, (1968)
24. ISENBERG J.I., CSENDES A.:
Effect of octapeptide of cholecystokinin on canine pylorus pressure. Am J Physiol 222: 428 - 431, (1972)

25. HENNY A.I., SAY R.R.:

Glucagon-like activity extractable from the gastrointestinal tract of man and other animals.

Endocr. 25, 1, (1962)

26. KOCK H.G., DARLE N., DOTEVALL G.:

Inhibition of intestinal motility in man bei glucagon given intraportally. Gastroenterology 53: 88,

(1967)

27. LAWSON H.H.:

Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. Lancet 1: 469 - 472, (1967)

28. LEW Z., CHEY W.Y., LORBER S.H.:

The effect of secretin on motor activity.

Gastro. Res. 13: 257, (1965)

29. LINTWAREW S.I.:

Inaug.-Diss. St. Petersburg (1901)

30. LIPSHUTZ W., COHEN S.:

Interaction of gastrin I and secretin on gastrointestinal circular muscle. Am J Physiol 222:

775 - 781, (1972)

31. LORBER S.H., CHEY W.Y. LEW Z.:

Effect of secretin on motor activity in the main stomach and Heidenhain pouch of dogs. Gastroenterology 48, 866, (1965)

32. MARBAIX:

Cellule 14, 251. (1898)

33. MEHRING VON J.:
Über die Funktion des Magens. Verh. Kongr. inn. Med.
(1893), 471
Zur Funktion des Magens. Verh. Kongr. inn. Med. (1897),
433
34. METHA S.J., KAYE M.D., SHOWALTER J.P. :
Is there a pyloric sphincter?
Gastroenterology 66: 746, (1974)
35. MEYER J.H., GROSSMAN M.I.:
Release of secretin and cholecystokinin. Gastro-
intestinal Hormones: International Symposium at
Erlangen. Thieme Stuttgart, (1972)
36. NECHELES H.J., SPORN J., WALKER L.:
Effect of glucagon on gastrointestinal motility.
Amer J Gastroent 45: 34, (1966)
37. PAUL F.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen von
Pankreasglukagon und Sekretin auf die Motilität des
proximalen und distalen Magen-Darmtraktes des
Menschen. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft
für Innere Medizin, Bergmann München, 841 - 843, (1973)
38. PLESSIS DU D.I.:
Pathogenesis of gastric ulceration. Lancet 1: 974 -
978, (1965)
39. POPE C.E.:
A dynamic test of sphincter strenght: its application
to the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 52:
779 - 786, (1967)

40. READ H.A., GREEN P.:

Effect of cigarette smoking on competence of the pylorus: preliminary study. Brit.med. J. 3: 313 - 316, (1973)

41. RHODES J., BARNARDO D.E., PHILLIPS S.F., ROVEL-STAD R.A., HOFMAN A.F.:

Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. Gastroenterology 57: 241 - 252, (1969)

42. SAMOLS E.J., TYLER C., MEGYESI A., MARKS V.:

Lancet 2: 727, (1966)

43. SPORN J., NECHELES H.J.:

Am J Physiol 187: 634, (1956)

44. VAGNE M., ANDRE C.:

The effect of secretin on gastric emptying in man. Gastroenterology 60: 421 - 424, (1971)

45. WATERFALL W.E., DUTHIE H.L., BROWN B.H.:

The electrical and motor actions of gastrointestinal hormones on the duodenum in man. Gut 14: 689 - 696, (1973)

46. WEINGES K.F.:

Glucagon. Thieme Stuttgart, (1968)

47. WENGER J., BROWBRIDGE C.G.:

Bile and trypsin in the stomach following a test meal. South Med J 64: 1063 - 1064, (1971)

48. MINANG O.S., HARRIS L.D.:

Quantitation of lower esophageal sphincter competence. Gastroenterology 52: 773 - 778, (1967)

49. WINGATE D.L., HAYWARD M.G., JOHNSON C.M., MARCZEWSKI A.G., PETTY R.C., WILSON E.J.:

Physiological changes in human transjejunal potential difference. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 8: 473 - 478, (1973)

50. WORMSLEY K.G.:

Aspects of duodeno-gastric reflux in man. Gut 13: 243 - 250, (1972)

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Rösch
für die zahlreichen guten Ratschläge und die große Hilfs-
bereitschaft bedanken.

Lebenslauf

Am 7.5.1947 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Kurt Kummert und seiner Ehefrau Gerda in Nürnberg geboren.

In den Jahren 1953 bis 1957 besuchte ich die "Volksschule an der Siedlerstraße" in Nürnberg, anschließend 9 Jahre das "Martin-Behaim-Gymnasium", an dem ich im Juli 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur verpflichtete ich mich für 2 Jahre als Zeitsoldat bei der Bundeswehr und absolvierte eine Ausbildung zum Reserveoffizier.

Im Sommersemester 1969 nahm ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Zahnmedizin auf. Nach fünf Semestern absolvierte ich das Physikum, im Sommer 1974 bestand ich das Staatsexamen.

Copie - Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30